Die Hormonlage bei bestrahlten und operierten Ovarialkarzinomen im zytologischen Abstrichbild

von

REINHARD GLADE

München 1962

AUS DER I.FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof.Dr.W. BICKENBACH

DIE HORMONLAGE BEI BESTRAHLTEN UND OPERIERTEN OVARIALKARZINOMEN IM ZYTOLOGISCHEN ABSTRICHBILD

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Glade
aus
Hameln
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. BICKENBACH

Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Die hormonelle Zytodiagnostik nimmt als schnelle und wenig Aufwand erfordernde Untersuchungsmethode einen festen Platz in der Klinik ein. Der seitlichen Vaginalwand wird mit einem Watteträger ein Abstrich entnommen, dieser wird gleichmäßig auf einem Objektträger ausgestrichen und anschließend sofort mit Alkohol-Äther fixiert, um ein Antrocknen des Zellmaterials zu vermeiden. Wir verwandten ausschließlich die Papanicolaou-Färbung, die zwar etwas komplizierter als andere vorgeschlagene Methoden ist, dafür aber ein klares, gut auszuwertendes mikroskopisches Bild ergibt.

Im Abstrichbild sind grundsätzlich vier verschiedene Zellarten zu unterscheiden, die den histologischen Aufbau des Vaginalepithels widerspiegeln. Dieses sind die Basalzellen, Parabasalzellen, Intermediärzellen und Superfizialzellen. Basalzellen finden sich praktisch nur bei hochgradiger Atrophie oder bei Verletzungen der Schleimhaut, die übrigen kommen je nach Höhe der Proliferation verschieden häufig vor.

Mit dem Nachlassen und Erlöschen der ovariellen Östrogenproduktion geht in der Regel eine allmähliche Abnahme der Proliferation des Scheidenepithels einher. Anfangs finden sich noch zyklusähnliche Bilder mit hoher Proliferation und Kernpyknosen. Aber die Zellen erscheinen kleiner und schwächer gefärbt als auf der Höhe der Geschlechtsreife. Mit weiterem Absinken des Follikelhormonspiegels kommt es dann zu einem vermehrten Auftreten von Intermediärzellen. Das Bild erinnert an die Verhältnisse bei künstlicher Androgenzufuhr: deutliche Proliferation ohne Zeichen einer Ausreifung. Schließlich, bei weiter nachlassender FH-Produktion finden sich alle Übergangsformen bis zur Atrophie, die durch das Überwiegen von Parabasalzellen gekennzeichnet ist. (Smolka und Soost (1))

G.L. Wied (2) unterscheidet fünf Stadien in der natürlichen Menopause:

1. Nach Aufhören der Menstruationsblutungen gibt es den sogenannten "post menopausal cycle", d.h. der proliferative Reiz der Östrogene reicht zwar für das Endometrium nicht mehr aus, jedoch beantwortet das empfindlicher reagierende Vaginalepithel denselben noch mit zyklusähnlichen Erscheinungen.

2. Geringgradige Hypofollikulinie: es findet sich zwar noch ein östrogener Proliferationstyp aber keine Ovulation mehr, deshalb fehlt eine Progesteronwirkung.

3. Androgener Proliferationstyp: mittlere Proliferation, die in der Aufbauhöhe konstant bleibt, und die durch künstliche Androgenzufuhr erzeugt werden kann.

4. Atrophietyp: keinerlei Proliferation infolge des Aufhörens der Hormonproduktion.

5. Mischtypen, die auf kombinierter Östrogen- und Androgenwirkung beruhen sollen.

Auch Zinser (3) beobachtete parallel zur fortschreitenden Ovarialinsuffizienz einen ständigen Abfall der Proliferationshöhe, bis schließlich im Senium bei endgültig sistierender Hormonproduktion das Bild der Atrophie vorlag.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die Untersuchungen von Albeaux-Fernet und Mazabraud (4). Einige Monate nach Aufhören der Monatsblutungen fanden sie noch eine ausgesprochen hohe Proliferation, die sie als eine schwächere, anhaltende Östrogenwirkung ohne Progesteroneinfluß deuteten. 2-3 Jahre nach Eintritt der Menopause beobachteten sie eine

starke Zunahme großkerniger Intermediärzellen mit gefalteten Rändern und vorherrschender Basophilie, woraus sie auf eine kombinierte Östrogen- und Androgenwirkung schlossen.

H. Muth (5) fand bei 156 Frauen, die zwei Jahre in der natürlichen Menopause waren, folgende Verhältnisse: 8,3% Östrogenwirkung mit ausgereiften Superfizialzellen und pyknotischen Kernen, 15,4% sogenannte Mischtypen, bei denen alle Zellarten in etwa gleicher Anzahl vorhanden waren, 41% androgene oder Mangeltypen und 35,3% funktionslose oder atrophische Typen.

P. Stoll und O. Ledermair (6) untersuchten 1111 Frauen in der natürlichen Menopause, darunter fanden sie 17% Östrogeneffekt, 32% Atrophie und 51% mittlere Grade des Hormonmangels.

Dagegen beschrieben Berger und Keller (7) bei 160 untersuchten Patientinnen noch 75 Fälle, die einen deutlichen Östrogeneinfluß aufwiesen. Sie fanden bis zu 30% acidophile Zellen mit pyknotischen Kernen, teilweise sogar noch dreißig Jahre nach Eintritt der Menopause.

Es scheint bewiesen, daß ein Östrogeneffekt bis weit in die Menopause hinein bestehen bleiben kann. Es ist zwar denkbar, daß eine geringe ovarielle Hormonproduktion bis ins Alter aufrechterhalten wird, jedoch haben Untersuchungen an Kastratinnen gezeigt, daß auch nichtovarielle Hormone einen Einfluß auf das Scheidenepithel ausüben müssen.

So stellte H. Muth (5) bei 93 Frauen, die seit mindestens zwei Jahren durch Operation oder Bestrahlung in der künstlichen Menopause waren, achtmal eine deutliche Östrogenwirkung fest, neunmal einen Mischtyp, 23 Androgentypen, 10 funktionslose Typen und 43 Atrophien.

Auch Berger und Keller (7) wiesen darauf hin, daß bei ovariektomierten oder bestrahlten Frauen noch nach einigen Jahren deutlicher Östrogeneinfluß nachweisbar sein kann.

Albeaux-Fernet u.a. (4) fanden in elf Fällen von Radiummenolyse 1-2 Monate nach der Bestrahlung eine ausgesprochene Atrophie vor, jedoch konnte bei vier Patientinnen, die nach einigen Jahren erneut untersucht wurden, ein deutlicher Östrogeneffekt mit zahlreichen verhornten Zellen in der Oberflächenschicht festgestellt werden.

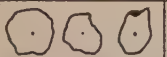
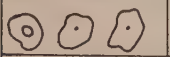
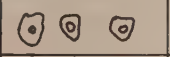
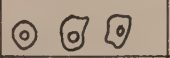
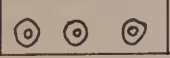
Stoll und Ledermair (6) untersuchten 261 Frauen, deren Endometrium nach der Behandlung mit Radium- und Röntgenstrahlen völlig atrophisch war, und fanden 61 mal eine deutliche Follikelhormonwirkung im Vaginalsmear, 34 mal eine hohe Proliferation, sonst eine mittlere. Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß auch nach künstlicher Ausschaltung der Ovarien eine Östrogenwirkung auf die Scheidenschleimhaut erfolgen kann.

Wir untersuchten diejenigen Fälle, die wegen Ovarialkarzinom ovariektomiert und anschließend bestrahlt worden waren und im Verlauf von neun Monaten zu Kontrolluntersuchungen in die Klinik kamen. Zu Vergleichszwecken nahmen wir eine Anzahl anderer Tumoren hinzu, ebenso diejenigen Fälle, bei denen wegen schlechter allgemeiner Operabilität weder eine Operation noch eine Probelaparatomie vorgenommen worden war, und bei denen demzufolge keine histologische Klärung der Geschwulst vorlag. Da diese Formen des Ovarialkarzinoms an unserer Klinik mit einer kombinierten Röntgen- Radium- und Androgentherapie behandelt werden, mußten wir diejenigen Fälle ausschließen, bei denen die Hormonbehandlung nicht mindestens ein halbes Jahr zurücklag.

Tumorart	Anzahl der Fälle
Karzinom	56
Kystom	7
Sarkom	6
Granulosazelltumor	4
Thecazelltumor	5
histologisch nicht gesicherte Tumoren	31
zusammen	109

Tab.1 Aufgliederung des Materials

Bei der zytologischen Auswertung haben wir uns bemüht, die Abstriche in ein einfaches und objektives Schema einzuordnen. Als Rahmen nahmen wir die Gradeinteilung nach A. Schmitt (8), und faßten für die Deutung der eigentlichen Hormoneinflüsse jeweils die entsprechenden Gruppen zusammen.

	4	Ausschließlich Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen
	4-3	Vorwiegend Superfizialzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
	3-4	Vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt Superfizialzellen
	3	Ausschließlich große Intermediärzellen
	3-2	Vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
	2-3	Vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
	2	Ausschließlich kleine Intermediärzellen
	2-1	Vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt Parabasalzellen
	1-2	Vorwiegend Parabasalzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
	1	Ausschließlich Parabasalzellen

Schema nach A. Schmitt

Eindeutig lassen sich nur die beiden Extreme, nämlich die deutliche Östrogenwirkung einerseits und die Atrophie andrerseits bestimmen. Die Östrogenwirkung ist charakterisiert durch die acidophilen Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen, die Atrophie durch das Vorherrschen von Parabasalzellen und das Fehlen jeglicher Proliferation. Bei den mittleren Hormonlagen läßt sich zwar die Proliferationshöhe nach dem Schmitt-Schema bestimmen, jedoch ist es in den allermeisten Fällen unmöglich, mit Sicher-

heit zu sagen, ob das vorliegende Bild auf eine geringe Östrogenwirkung, eine Progesteronwirkung, Androgenwirkung oder auf den gleichzeitigen Einfluß verschiedener Hormone zurückzuführen ist. So haben wir uns darauf beschränkt, lediglich vier deutlich voneinander abgrenzbare Gruppen zu unterscheiden:

a) Atrophie (Schmitt 1, 1-2)
b) geringe Proliferation (Schmitt 2-1, 2, 2-3)
c) mittlere Proliferation (Schmitt 3-2, 3)
d) Östrogeneinfluß (Schmitt 3-4, 4-3, 4)

Die Gruppe, die wir unter der Bezeichnung "mittlere Proliferation" zusammengefaßt haben, wird in der Literatur häufig als "Androgentyp" bezeichnet, (Wied (2) u.a.) da bei künstlicher Androgenzufuhr das atrophische Vaginalepithel bis zu den großen Intermediärzellen aufgebaut wird. Jedoch lassen sich androgene Bilder nicht eindeutig von anderen, z.B. Progesteron, unterscheiden, weswegen eine Einteilung in Proliferationsgrade objektiver ist, (Rauscher (10) u.a.) zumal jeder nicht künstlich erzeugte Abstrichtyp die Summe aller hormonellen Stimulierungen darstellt. (Pundel, Finkbeiner, Gompel (11))

Bei der Untersuchung unseres Materials ergab sich folgendes Bild der gesamten Ovarialtumoren: (Tab.2)
31 mal fand sich die Atrophie (28,5%), 50 mal geringe Proliferation (46%), 23 mal mittlere Proliferation (21%), und nur 5 mal war eine deutliche Östrogenwirkung festzustellen (4,5%).

Tumorart	Atrophie	ger.Prol.	mittl.Prol.	Östrog.	gesamt
Karzinome	22	26	7	3	58
andere Tumoren	5	7	7	1	20
hist. nicht ges. Fälle	4	17	9	1	31
zusammen	31	50	23	5	109

Tab.2 Die Hormonlage des gesamten Materials

Stellt man die Karzinome den übrigen Tumorarten gegenüber, so fällt auf, daß 22 der atrophischen Bilder den Karzinomen zugehören, andrerseits aber auch 3 von 5 Östrogenbildern. Daneben fällt auf, daß in der Gruppe der histologisch gesicherten anderen Tumoren die nicht definierbaren mittleren Hormonlagen bei weitem überwiegen. In diesem Zusammenhang erscheint es erwähnenswert, daß in dieser Gruppe die meisten Patientinnen bei der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren, während von den Karzinomkranken die Mehrzahl erst durch die Behandlung in die künstliche Menopause kam.(Tab.3) Demgegenüber weist das durchschnittliche Behandlungsalter keine größeren Unterschiede auf, ebensowenig unterscheidet sich das Durchschnittsalter beider Gruppen bei Eintritt der natürlichen Menopause.

	Karzinom	andere Tumoren
Zahl der Fälle mit natürlicher Menopause	27	13
Zahl der Fälle mit künstlicher Menopause	31	7
durchschnittliches Alter bei Erstbehandlung	49,6J.	51,2J.
durchschnittliches Alter bei Eintritt der natürlichen Menopause	47,4J.	48,3J.

Tab.3 Durchschnittsalter bei Erstbehandlung und bei Eintritt der natürlichen Menopause

Sicher wäre ein Vergleich mit der Hormonlage nicht behandelter Ovarialkarzinome aufschlußreich, jedoch liegen in der Literatur bisher hierüber ebenso wie über das behandelte Ovarialkarzinom keine systematischen Untersuchungen vor.

Die östrogen beeinflußten Abstrichbilder waren in keinem Falle so ausgeprägt, wie sie es normalerweise in der Geschlechtsreife sind. Die charakteristischen acidophilen

Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen erschienen etwas kleiner und blasser, auch waren sie längst nicht so häufig. Der Pyknoseindex (d.h. der prozentuale Anteil an Superfizialzellen mit Pyknosekernen) lag zwischen 12 und 30%. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß auch unter Androgeneinfluß eine geringe Anzahl Karyopyknosen entstehen können, (H.W.Boschann (12)) muß man auch in diesen Fällen zurückhaltend in der Beurteilung des definitiven Hormoneinflusses sein. Vermutlich wird auch hier ein kombinierter Einfluß verschiedener hormonaler Faktoren vorliegen.

Wir haben die operierten und histologisch gesicherten Karzinomfälle nach den verschiedensten Gesichtspunkten aufgegliedert, um so zu einem möglichst umfassenden Bild über die hormonalen Verhältnisse zu kommen. In erster Linie schien interessant, welche Änderungen in der Hormonlage sich bei fortschreitender Zeitspanne zwischen Behandlung und Abstrichentnahme ergeben. (Tab.5) Da die Heilungsaussichten des Ovarialkarzinoms leider noch recht ungünstig sind, (J. Ries,(13) Cutler, Ederer u.a. (14) haben aus größeren Statistiken eine durchschnittliche relative Fünfjahresheilung von 25,3% bzw. 25% errechnet) überwiegen natürlich die Fälle, bei denen die Behandlung erst kurz zurückliegt. (Tab.4)

Zeitraum zwischen Behandlung und Abstrichentnahme	Anzahl der Fälle
1/2 bis 1 Jahr	27
bis 3 Jahre	14
bis 7 Jahre	9
über 7 Jahre	8

Tab.4 Behandlungszeit und Anzahl der Fälle

Zeit	Atrophie	ger.Prol.	mittl.Prol.	Östrogen
bis 1 J.	7	14	3	3
" 3 "	7	5	2	-
" 7 "	6	3	-	-
über 7 "	2	4	2	-

Tab.5 Hormonlage und Behandlungszeit

Alle drei Fälle mit Östrogeneffekt fallen in die erste Gruppe, bei der die Behandlung noch nicht lange zurückliegt. Interessant scheint uns das Verhalten der Atrophie, (Abb.1) die in der ersten Gruppe etwa ein Viertel ausmacht, in den nächsten beiden stark ansteigt und bei den Frauen, bei denen die Behandlung schon länger als sieben Jahre zurückliegt, (durchschnittlich 13,5 Jahre) wieder auf ein Viertel abfällt.

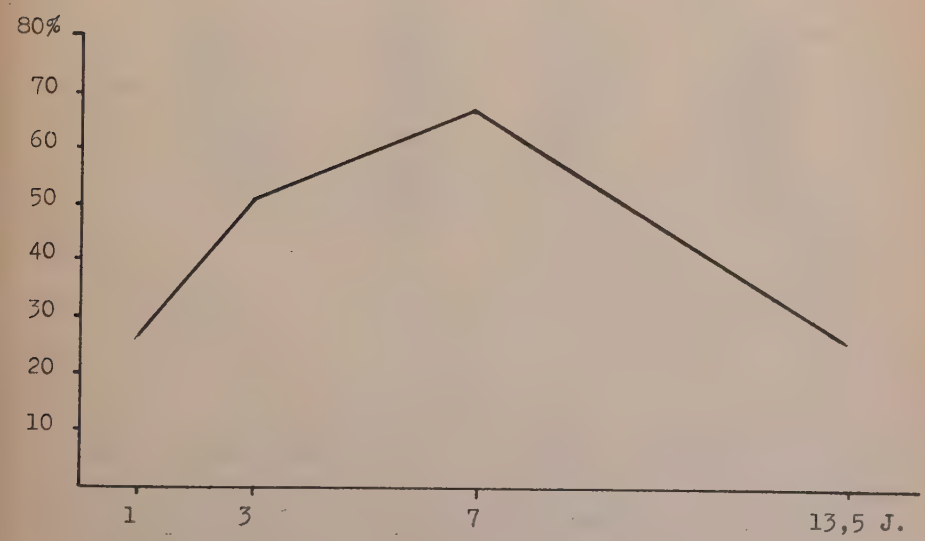


Abb.1 Der Verlauf der Atrophie

Zur Objektivierung dieser Beobachtungen haben wir die durchschnittlichen Anteile der einzelnen vorkommenden Zellarten errechnet und fanden entsprechende Ergebnisse. Die Parabasalzellen als typisches Merkmal der Atrophie haben ihr Maximum mit fast 60% ebenfalls in der Zeit zwischen 3. und 7. Jahr nach der Behandlung, während die großen Intermediärzellen in dieser Zeit am schwächsten vertreten sind. Liegt die Behandlung länger als 7 Jahre zurück, nehmen die Parabasalzellen wieder deutlich ab, die großen Intermediärzellen und auch die Superfizialzellen steigen dafür im gleichen Maße an. (Abb.2)

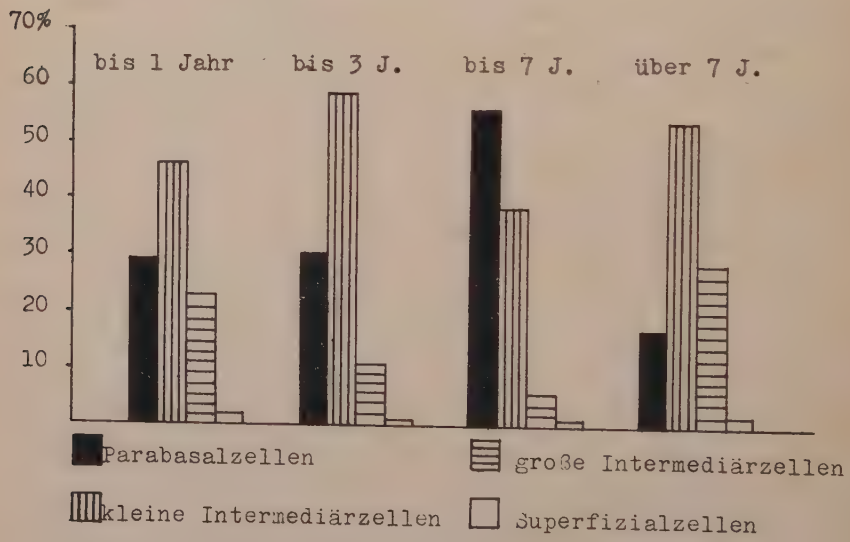


Abb.2 Durchschnittliche Zellanteile

Von den 58 Fällen waren zur Zeit der Behandlung 26 Frauen bereits in der Menopause, die übrigen noch im geschlechtsreifen Alter. Gliedert man diese beiden Gruppen wieder nach der Zeit zwischen Behandlung und Abstrichentnahme, fällt als

einziger größerer Unterschied der große Anteil an Bildern geringer Proliferation bei der natürlichen Menopause im ersten Behandlungsjahr auf. (Tab.6 u.7)

Zeit	Atrophie	ger.Prol.	mittl.Prol.	Östrogen
bis 1 J.	3	10	1	1
" 3 "	3	1	1	-
" 7 "	2	1	-	-
über 7 "	1	1	1	-

Tab.6 Behandlung in der natürlichen Menopause

Zeit	Atrophie	ger.Prol.	mittl.Prol.	Östrogen
bis 1 J.	4	4	2	2
" 3 "	4	4	1	-
" 7 "	4	2	-	-
über 7 "	1	3	1	-

Tab.7 Künstliche Menopause durch Behandlung

Die Atrophie verläuft in beiden Gruppen gleichsinnig mit einem Maximum in der Zeit zwischen 3. und 7. Jahr nach der Behandlung. (Abb.3)

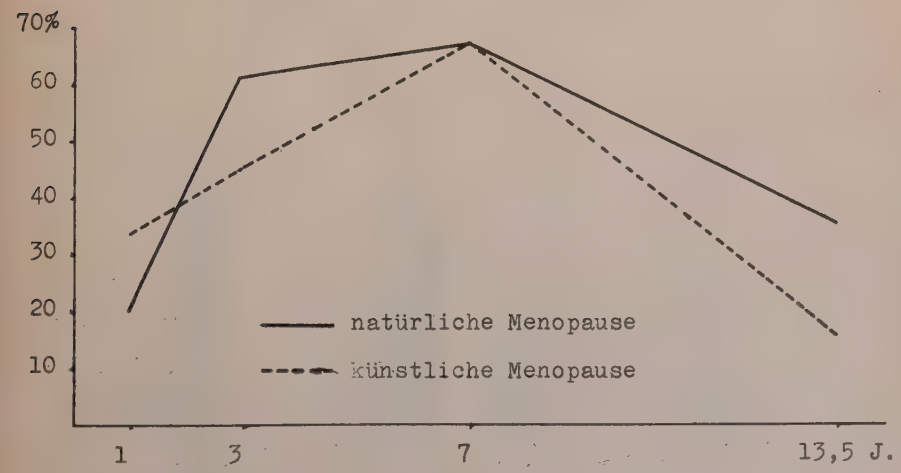


Abb.3 Die Atrophie in der natürlichen und in der künstlichen Menopause

Bei den Patientinnen, die bereits vor der Behandlung in der natürlichen Menopause waren, bliebe die Frage zu untersuchen, ob die Dauer der Menopause bis zur Behandlung Einfluß auf die Hormonlage hat. Dabei stellten wir fest, daß die in den ersten Jahren der Menopause behandelten Frauen nur Atrophie und geringe Proliferation aufwiesen, während die beobachteten Bilder mittlerer Proliferation und Östrogenwirkung nur in Fällen auftraten, wo die Menopause bis zur Operation und Bestrahlung mehr als sieben Jahre gedauert hatte.(Tab.8)

Zeit	Atrophie	ger.Prol.	mittl.Prol.	Östrogen
bis 7 J.	4	6	-	-
über 7 J.	5	7	3	1

Tab.8 Dauer der Menopause bis zur Behandlung

Sehr deutlich wird dieser Unterschied beim Vergleich der durchschnittlichen Zellanteile.(Abb.4) Parabasalzellen und kleine Intermediärzellen sind in der ersten Gruppe erheblich häufiger, während in der zweiten die großen Intermediärzellen und die Superfizialzellen wesentlich zunehmen.

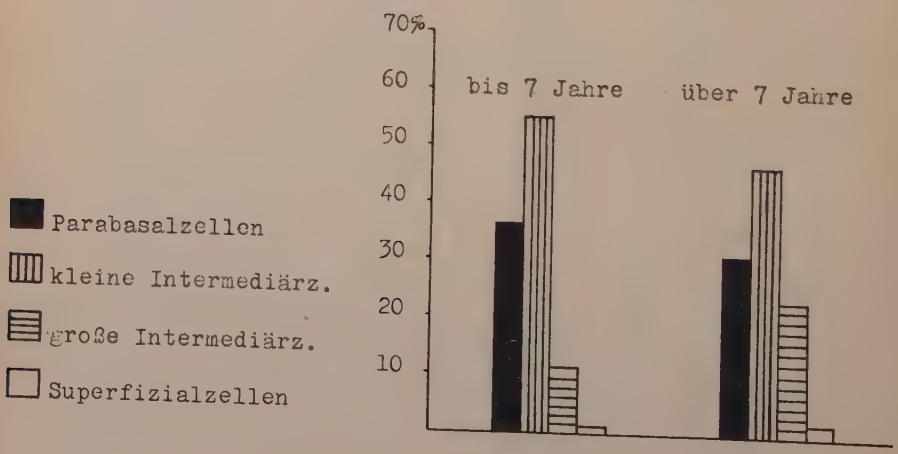


Abb.4 Durchschnittliche Zellanteile und Dauer der Menopause

Offenbar ist also die Hormonproduktion bei längerer Dauer der natürlichen Menopause bis zur Behandlung etwas stärker als in den Fällen, bei denen die Menopause erst weniger lange zurückliegt.

Auch bei der Untersuchung des Behandlungsalters konnten wir feststellen, daß die verhältnismäßig jungen Frauen bis zu vierzig Jahren in sieben von neun Fällen ein atrophisches Abstrichbild zeigten. Die anderen beiden wiesen eine geringe Proliferation auf. Mittlere Proliferation und Östrogenwirkung zeigte sich bei Patientinnen, die zur Zeit der Behandlung über vierzig Jahre alt waren, in zwei Fällen sogar über sechzig.(Tab.9)

Alter	Atrophie	ger.Prol.	mittl.Prol.	Östrogen
bis 30 J.	3	1	-	-
" 40 "	4	1	-	-
" 50 "	4	5	4	1
" 60 "	8	18	2	1
über 60 "	3	1	1	1

Tab.9 Hormonlage und Behandlungsalter

Ebenso fanden sich bei der prozentualen Verteilung der einzelnen Zellarten erhebliche Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen.(Abb.5)

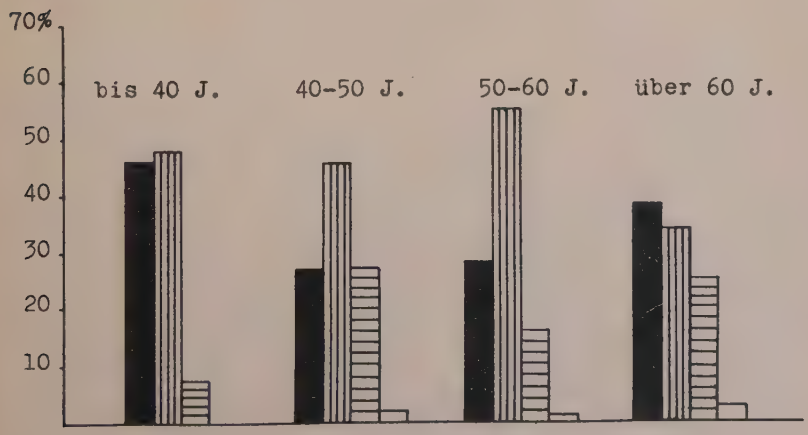


Abb.5 Behandlungsalter und Zellverteilung

Bei den jüngsten Frauen im Alter von 19 bis 40 Jahren wurde mit dem Ausschalten der Ovarien offenbar am wirkungsvollsten die Hormonproduktion gebremst. In der Gruppe der 40-50 jährigen ist der Anteil an Parabasalzellen erheblich geringer, die Zunahme der großen Intermediärzellen und der Superfizialzellen läßt auf eine stärkere hormonale Beeinflussung des Vaginalepithels schließen. Am häufigsten ist die Gruppe der 50-60 jährigen vertreten. Hier sind die kleinen Intermediärzellen deutlich in der Überzahl, während die großen Intermediärzellen und die Superfizialzellen wieder etwas abnehmen. Erstaunlich ist, daß bei den alten Frauen über 60 Jahre (Durchschnittsalter 65 J.) die Parabasalzellen längst nicht in dem Ausmaß vertreten sind, wie man nach dem Alter annehmen sollte. Die relativ große Anzahl der großen Intermediärzellen und der Superfizialzellen läßt vermuten, daß auch in hohem Alter eine gewisse Hormonwirkung bestehen bleibt.

Schließlich haben wir noch unterschieden zwischen den Fällen, bei denen eine doppelseitige Ovariektomie vorgenommen worden war, und jenen, die nur einseitig operiert oder nur probelaparatomiert wurden. Dabei mußten wir sechs Fälle auslassen, weil die Patientinnen außerhalb unserer Klinik operiert wurden und ein Operationsbericht nicht vorlag oder die Frage nicht eindeutig klärte.

Probelaparatomie oder einseitige Ovariektomie	Atroph. 10	ger.Prol. 15	mittl.Prol. 3	Östr. 2	zusam. 30
doppelseitige Ovariektomie	7	11	3	1	22

Tab.10 einseitige oder doppelseitige Ovariektomie

In beiden Fällen überwiegen die Bilder geringer Proliferation, gröbere Unterschiede in der Verteilung der Abstrichtypen scheinen nicht vorzuliegen.(Tab.10)

Auch hier nahmen wir zur genaueren Klärung die prozentuale Auszählung der vorkommenden Zellarten vor und fanden die Bestätigung.(Abb.6)

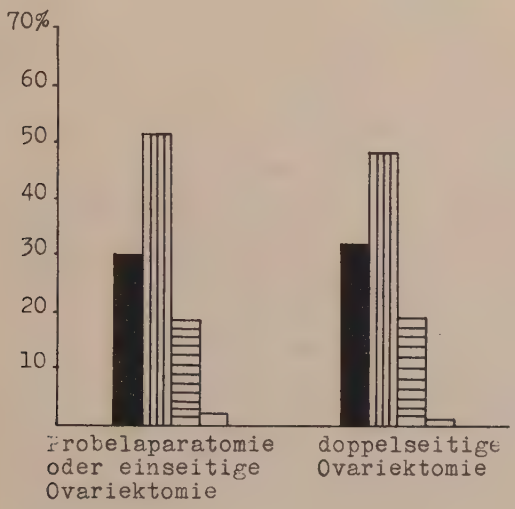


Abb.6 prozentuale Verteilung der Zellarten bei einseitiger und doppelseitiger Ovariektomie

Offenbar hat das Verbleiben eines oder beider Ovarien nach erfolgter Strahlenbehandlung keinen Einfluß mehr auf die Hormonlage.

Vier der untersuchten Patientinnen sind bisher gestorben. Bei allen konnte der Tumor nicht in toto operativ entfernt werden, und alle vier sind an Folgen der Krebserkrankung (Kachexie, Kreislaufversagen) gestorben. Drei von ihnen hatten ein rein atrophisches Abstrichbild, bei der vierten fand sich eine mittlere Proliferation. Damit fand sich für die Theorie von E. Wachtel,(15) nach der eine hohe Proliferation ein Zeichen für ein Weiterbestehen bzw. eine Rezidivierung der Geschwulst bei Uteruskarzinom sein soll, für das Ovarialkarzinom keine Bestätigung.

Als Produktionsstätte der postmenopausalen Hormone kommt in erster Linie die Nebennierenrinde in Betracht. Die Produktion von Androgenen ist schon seit langem bekannt, jedoch konnten vereinzelt auch feminisierende Tumoren der Nebennierenrinde beobachtet werden. F. Hoffmann (16) konnte aus dem Extrakt der Nebennieren von Kühen Progesteron und Östrogene gewinnen. J. Coghi und R. Forleo (17) konnten bei ovariektomierten Frauen im Alter von 40 bis 60 Jahren durch Gaben von Choriongonadotropin und ACTH ein Ansteigen des 17-Ketosteroidspiegels im Urin hervorrufen. Dabei erwies sich das Choriongonadotropin als wirksamer. Im Vaginalsmear konnte eine deutliche Abnahme des "Östrogendefizits" beobachtet werden. Die bei Mammakarzinom teilweise übliche beidseitige Ovariektomie und Adrenalektomie führt zu einer schnelleren Abnahme der Östrogene als die Ovariektomie allein. (Gompel,(18) Bayer u.a. (19)) Ausführlich befaßt sich J. Botella-Llusia (20) mit dem Verhalten der NNR. Er vermutet innerhalb der Zona reticularis eine sog. Sexualzone, die als Reserveorgan (3. Gonade) die Gonadenfunktion in der frühen Kindheit und in der Menopause ersetzen soll und sowohl Androgene wie auch Östrogene produzieren kann. Es scheint sogar wahrscheinlich, daß in geringem Umfang Androgene innerhalb der der Nebennierenrinde in Östrogene umgewandelt werden können. Allerdings steht bisher der eindeutige Beweis für eine physiologische Östrogenproduktion der Nebennierenrinde noch aus.

Ebenfalls kann das Ovar auch nach der Menopause noch erhebliche Mengen Östrogene produzieren, nämlich bei Vorliegen eines hormonbildenden Tumors. Häufig sind Theca- und Granulosazelltumoren beschrieben worden, die eindeutig hormonal aktiv waren. Auch Androgene werden in den sog. Hiluszelltumoren gebildet, wobei bemerkenswert erscheint, daß

nach einer Beobachtung von Dhom (21) die Hiluszellen nach dem Erlöschen der Ovarialfunktion nicht verschwinden, sondern sogar noch zunehmen. Winter, Häntsch u.a. (22) fanden daneben unter 204 Ovarialtumoren 6 Karzinome, Kystome u.a., bei denen ebenfalls eine deutliche hormonale Aktivität vorlag. Behrens (23) untersuchte 78 Fälle von Ovarialtumoren, bei denen die Uterusschleimhaut unter eindeutigem Wachstumsreiz stand. Dabei handelte es sich nur 28 mal um einen Theca- oder Granulosatumor, daneben fand er ebensoviele Karzinome, die offensichtlich auch Hormone zu bilden vermochten. Interessant sind die Beobachtungen von Huber,(24) der das Entstehen einiger seiner "Systemkarzinome" auf das Vorliegen eines hormonbildenden Tumors zurückführt, welcher auch nach erfolgter Röntgenbestrahlung fortbestehen oder sich entwickeln kann

Daß ein gewisser Zusammenhang zwischen Hormonen und Karzinomen bestehen kann, scheint erwiesen, da bereits durch Hormongaben bei Versuchstieren Karzinome verschiedener Organe künstlich erzeugt werden konnten. (Rawson (25)) Umgekehrt lassen auch die unbestreitbaren Erfolge der Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen bei Prostata- und Mammakarzinom auf eine hormonale Beeinflussung des Karzinomgeschehens schließen. Allerdings sind die Erkenntnisse hierüber noch empirisch, die biologischen Wirkungsmechanismen sind weitgehend ungeklärt.

Bei der Betrachtung vorliegender Untersuchungsergebnisse fällt vor allem der Mangel an Bildern mit östrogener Wirkung auf. Demgegenüber ermittelten O. Ruff und H.J. Spechter in einer Arbeit über Patientinnen mit Genitalkarzinomen, die nur bestrahlt worden waren, je nach Dauer der Menopause und Zurückliegen der Behandlung 5,7% bis 33% Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen. Auch die Ergebnisse der schon erwähnten Autoren (s.S. 3-4) bei natürlicher und bei künstli-

cher Menopause liegen durchweg erheblich über denen vorliegender Arbeit. Im gleichen Maße scheinen bei uns atrophische Abstrichbilder häufiger vorzukommen als in den genannten Arbeiten. Auch das wäre ein Hinweis auf eine schwächere Hormonproduktion. Möglicherweise schränkt die neben der Bestrahlung erfolgte einseitige oder doppelseitige Ovariektomie die Hormonbildung weitgehender ein, als es nur bei einer Strahlenbehandlung der Fall ist.

Ferner ist auffällig, daß auch das Behandlungsalter eine Rolle zu spielen scheint. Die jüngeren Patientinnen, die auf der Höhe der Geschlechtsreife operiert und bestrahlt wurden, zeigen eine deutlich schwächere Hormonbildung als die älteren, die kurz vor oder bereits in der Menopause behandelt wurden. Das wäre möglicherweise damit zu erklären, daß sich die Reservefunktion der Nebennierenrinde im Prä- und Postklimakterium bereits weitgehend eingespielt hat, während sie nicht in der Lage ist, den plötzlichen Hormonausfall bei relativ frühzeitigem Ausfall der Ovarien einigermaßen zu kompensieren.

Zusammenfassung: Es wurden 58 Fälle von operierten und bestrahlten Ovarialkarzinomen hormonzytologisch untersucht. Zu Vergleichszwecken wurden 31 histologisch nicht gesicherte und 20 andere, nicht karzinomatöse Geschwulste herangezogen. Es zeigte sich, daß die meisten Karzinofälle Atrophie oder nur geringe Proliferation aufwiesen. Lediglich sieben Fälle mit mittlerer Proliferation (12,1%) und drei Fälle mit deutlicher Östrogenwirkung (5,2%) konnten gefunden werden. Bei den genannten anderen beiden Tumorarten war die Atrophie zugunsten der mittleren Hormonlagen weit weniger häufig. Bei den Ovarialkarzinomen wurde ein Einfluß der Zeitspanne zwischen Behandlung und Abstrichentnahme festgestellt. Die drei Fälle mit östrogenem Einfluß waren höchstens ein Jahr vor der Untersuchung behandelt worden. Bei einem Zurückliegen der Behandlung von sieben Jahren und mehr wurde mit 66% der größte Anteil an atrophischen Abstrichen festgestellt, die übrigen zeigten geringe Proliferation.

Bei den Patientinnen, die zur Zeit der Behandlung bereits in der Menopause waren, traten die Bilder mittlerer Proliferation und die Östrogenbilder nur in den Fällen auf, in denen die Menopause bis zur Behandlung sieben Jahre und länger gedauert hatte. Dagegen waren in den Fällen, bei denen die Behandlung bereits in der frühen Menopause erfolgt war, ausschließlich Atrophien und Bilder geringer Proliferation zu beobachten.

Die Untersuchung des Alters während der Behandlung zeigte, daß die relativ jungen Frauen zwischen 19 und 40 Jahren ausschließlich Atrophie und geringe Proliferation aufwiesen, während mittlere Proliferation und Ostrogenwirkung bei einem Behandlungsalter von mehr als 40 Jahren auftraten. Keine größeren Unterschiede zeigten sich bei doppelseitiger oder nur einseitiger Ovariektomie.

Anschließend werden die Möglichkeiten der Bildung von Geschlechtshormonen nach Eintritt der Menopause oder nach erfolgter Strahlenbehandlung bzw. Ovariektomie diskutiert. Die Bedeutung der Nebennierenrinde als Reserveorgan wird an Hand der Literatur dargelegt. Ob dem Ovarium auch nach der Bestrahlung ein geringer Einfluß auf die Hormonbildung verbleibt, wird offengelassen, da die in vorliegenden Untersuchungen beobachtete äußerst geringe Hormonproduktion möglicherweise mit der zusätzlich zur Strahlenbehandlung durchgeführten einseitigen oder doppelseitigen Ovariektomie zu erklären ist.

Literaturverzeichnis

1. Smolka,H., Soost,H.J.: Grundriss und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1956)
2. Wied,G.L.: Beitrag zur androgenen Hormonwirkung auf das Vaginalepithel und das Epithel der Blase. Aerztl. Wschr. 7, 844 (1952)
3. Zinser,K.: Die Cytodiagnostik in der Gynäkologie Verlag Gustav Fischer Jena (1957)
4. Albeaux-Fernet,M., Mazabraud,M., Robert,C.: Aspects de la cytologie vaginale dans la menopause et dans la castration. Ber. Gyn. 56, 20 (1955)
5. Muth,H.: Über die östrogene Funktion in der Menopause unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen des inneren Genitale. Geburtsh.u.Frauenheilk. 15, 839 (1955)
6. Stoll,P., Ledermair,O.: Histologie und Zytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik. Gynäkologia 145, 270 (1958)
7. Berger,J., Keller,M.: Östrogenwirkung in der Menopause. Gynäkologia 137, 144 (1954)
8. Schmitt,A.: Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Geburtsh.u.Frauenheilk. 15, 839 (1953)
9. Pundel,J.P.: Die androgenen Abstrichbilder. Arch. Gyn. 188, 577 (1957)
10. Rauscher,H. Acta cytol. 1, 85 (1957)
11. Pundel,J.P., Gompel,C., Finkbeiner,J.A.: Acta cytol. 1, 82 (1957)
12. Boschann,H.W. Acta cytol. 1, 83 (1957)
13. Ries,J., Breitner,J.: Strahlenbehandlung in der Gynäkologie. Verlag Urban & Schwarzenberg München (1959)
14. Cutler,S.J., Ederer,F., Griswold,M.H., Greenberg,R.A.: Survival of Patients With Ovarian Cancer, Connecticut 1935- 54. J.Nat.Cancer Inst. 25, 541 (1960)
15. Wachtel,E.: A simple cytological test for cancer cure. Brit.Med.J. 5061, 20 (1958)

16. Hoffmann,F.: Untersuchungen über die Bildung von weiblichen Keimdrüsenhormonen in der Nebennierenrinde. Zbl. Gynäk. 64, 1075 (1940)

17. Coghi,I., Forleo,R.: Funktionelle Untersuchungen der Nebenniérenrinde. Ber.Gyn. 73, 144 (1961)

18. Gompel,C.: Etude de la cytologie vaginale apres ovariectomie et surrenalectomie bilaterales chez des malades atteints de cancer du sein generalise. Presse med. 65, 538 (1957)

19. Bayer,J.M., Breuer,H., Nocke,W.:Die Ausscheidung der Östrogene im Urin beim Mammakarzinom vor und nach Ovariektomie sowie in spontaner Menopause. Arch. klin. Chir. 288, 84 (1958)

20. Botella-Llusia.J.: Nebenniere und Genitale. Arch.Gynäk. 183, 73 (1953)

21. Dhom,G. Über die Produktion männlicher Wirkstoffe im Eierstock der Frau. Ber.Gynäk. 54, 385 (1954)

22. Winter,G.F., Häntsch,R., Rotter-Pool,P.: Das hormonal beeinflußte Endometrium in der Menopause. (Ungewöhnliche hormonale Aktivität bei Ovarialtumoren.) Acta endocr. 23, 295 (1956)

23. Behrens,H.: Hormonuntersuchungen bei Frauen mit Ovarialtumoren in der Menopause. Arch. Gyn. 193, 270 (1959)

24. Huber,H.: Genitalkarzinom und Ovarium. Arch. Gyn. 183, 457 (1953)

25. Rawson,R.W.: The Relationship of Hormonal Environment to the Genesis of Neoplastic Growth: Is Cancer autonomous? Amer.J.Obstr.Gynec. 66, 999 (1953)

26. Ruff,O., Spechter,H.J.: Funktionell-cytologische Untersuchungen am Vaginalepithel bestrahlter Krebspatientinnen. Gburtsh. u. Frauenheilk. 20, 864 (1960)

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Bickenbach und Herrn Dr. med. H.J. Soost für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Ich, Reinhard Glade, wurde am 11. September 1936 als zweites Kind des Lehrers Karl Glade und seiner Ehefrau Maria, geborene Falke, in Hameln geboren.

Von 1942 bis 1947 besuchte ich in Hameln die Grundschule, anschließend das dortige Schiller-Gymnasium.
1956 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommer 1956 besuchte ich die Musikhochschule in Köln, um dort Schulmusik zu studieren. Jedoch brach ich das Musikstudium bereits nach einem Semester auf eigenen Wunsch ab und schrieb mich an der Kölner Universität in der medizinischen Fakultät ein.

Zum Sommersemester 1957 wechselte ich an die Unversität in Freiburg, wo ich im Frühjahr 1959 das Physikum bestand.

Seit November 1959 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität, wo ich im Juli 1962 auch das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.